

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1941

THESE

N°

133

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Ladislav FISCHER

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 25 octobre 1911 à Nagywarad (Hongrie)

*De l'action des diurétiques mercuriels
sur le diabète insipide*

Président : M. Clovis VINCENT, Professeur.

A PARIS,

DE L'IMPRIMERIE DE JACQUES HAUMONT.

48, RUE BOISSONADE

M.CM.XLI.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1941

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Ladislav FISCHER

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 25 octobre 1911 à Nagywarad (Hongrie)

*De l'action des diurétiques mercuriels
sur le diabète insipide*

Président : M. Clovis VINCENT, Professeur.

À PARIS,

DE L'IMPRIMERIE DE JACQUES HAUMONT

48, RUE BOISSONADE

M.CM.XLI.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VAL- LERY - RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI. FIESSINGER. LOEPER. RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE. CUNEO. GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE. LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU. COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN. LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CIOVIS VINCENT.
Assistance Médico-sociale	HAZARD MULON. OLIVIER. SANNIE VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie
 BOULANGER ... Chimie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CACHERA Pathologie médicale.
 CORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE
 (ROGER). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale..
 DEGREZ (H.) ... Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FUNCK-
 BRENTANO Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 Mlle GAUTHIER-
 VILLARS. Anatomie pathologique.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.

MM.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHTET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.
 HUGUENIN Anatomie Pathologique.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-
 LEMAIRE. Parasitologie
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.	MM.
ALAJOUANINE .	BASSET
BRULE	BROCQ
CATHALA	CADENAT
CHABROL	FEY
CHEVALLIER ..	GATELLIER ... Clinique chirurgicale.
DONZELOT	DE GAUDART
DUVOIR Clinique médicale.	D'ALLAINES
GASTINEL	LEVEUF
LAROCHE (Guy)	MOULONGUET .
LIAN	MOURE
MOREAU	QUENU
SEZARY	

MM.	
ECALLE	
METZGER	Clinique obstétricale.
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEROUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLOVIS VINCENT
Professeur de Neurochirurgie
à la Faculté de Médecine de Paris

En hommage de ma profonde reconnaissance, de mon admiration et de mon très respectueux attachement.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DECOURT

Médecin des Hôpitaux de Paris

*Qui a inspiré le sujet de ce travail
et m'a constamment aidé dans sa
réalisation.*

*En témoignage de ma reconnais-
sance et de ma respectueuse affec-
tion.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVY VALENSI,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ (*in
memoriam*).
MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE.

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE BOURGEOIS,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUÉNIOT,
MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES DECOURT,
MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVAS-
TINE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ,
MONSIEUR LE DOCTEUR A. RAVINA,
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLOVIS VINCENT.

A MES AUTRES MAÎTRES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN,
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN
BESANÇON,
MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERT DREYFUS,
Médecin des Hôpitaux,
MADAME LE DOCTEUR ROUDINESCO, Médecin
des Hôpitaux.

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT :

MESSIEURS LES DOCTEURS H. BENAERTS (*in
memoriam*), P. SOULIÉ, Professeur Agrégé,
POSTEL (*in memoriam*), J. BERNARD.

INTRODUCTION

En 1935-1936, nous avons eu l'occasion de faire l'étude biologique très complète d'un cas de Diabète Insipide. Nous avons été naturellement orientés à envisager le rôle du rein dans la physio-pathologie de cette maladie. Entre autres recherches, nous avons entrepris celle de l'effet des diurétiques chez notre malade. Pour obtenir une action nette, nous nous sommes adressé au dérivé mercuriel organique le plus connu en France, le 440 B Fourneau ou Neptal, diurétique puissant, indiscutable.

Nous avons entrepris cette étude sans idée préconçue et nous avons été surpris par le résultat. Le Neptal a provoqué chez notre malade *une baisse considérable de la diurèse*. Une nouvelle injection faite quelques jours après, a produit le même effet anti-diurétique paradoxal.

Le phénomène a été constaté pour la première fois par Schnur en 1923; cette constatation fortuite n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie. En 1924, Bauer et Aschner publient l'observation d'un cas analogue;

puis d'Antona fait la même constatation dans 4 cas de Diabète Insipide. Citons encore Kitzenberg et Kauftheil, Landau et Vajszman, Bua et Asinelli, rapportant chacun un cas.

Les auteurs de langue allemande se sont servi du Nuvasurol, ceux de langue italienne du Salyrgan, les uns en injection intraveineuse, les autres en injection intramusculaire, à la dose de 1 cc. 5 à 2 cc. En France, notre observation, publiée en novembre 1936 à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, est à notre connaissance la seule étude de l'effet anti-diurétique mercuriel. Nous nous sommes servi du Neptal à la dose de 1 cc. 5 en injection intramusculaire.

Après lecture des observations des auteurs cités, l'explication du phénomène n'apparaissait pas avec netteté. Ayant continué nos études sur la physiopathologie du Diabète Insipide, nous avons acquis la conviction qu'un examen biologique plus complet, fait avec une technique plus rigoureuse, devait nous apporter une nouvelle lumière. Il nous fallait, d'autre part, envisager parallèlement tous les problèmes que pose la physiopathologie du Diabète Insipide, comparer l'effet du Neptal avec d'autres effets antidiurétiques.

Elargissant ainsi notre horizon, nous avons repris l'étude du Neptal, 18 mois après nos premières expériences. Faite dans de meilleures conditions, elle a donné des résultats que nous avons jugés intéressants. L'ensemble de notre travail nous a permis de péné-

trer par une voie nouvelle dans le mécanisme intime de la production du Diabète Insipide.

Notre observation qui rapporte un fait précis, mais d'un intérêt peut-être secondaire, permet ainsi d'aborder le grand problème de pathologie générale qui est le métabolisme de l'eau et du sel dans l'organisme.

L'étude, dont cette thèse est l'objet, a été faite dans le service de notre Maître, le Docteur Jacques Decourt, à qui nous devons la plus grande partie de notre documentation. Certains de ces documents ont déjà fait l'objet de publications antérieures.*

Tous les examens de laboratoire ont été pratiqués par M. Ch.-O. Guillaumin, à qui nous exprimons ici nos remerciements.

Avant d'aborder l'étude du Neptal au cours du Diabète Insipide, nous envisagerons son action physiologique, dont la connaissance est nécessaire pour la compréhension de faits, que nous avons observés.

L'observation de notre malade sera suivie de l'étude comparative de l'effet antidiurétique du Neptal, du régime déchloruré et de l'extrait post-hypophysaire au cours du D. I.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous envisagerons le problème physio-pathologique du D. I. à la lumière des faits que nous aurons rapportés.

* J. Decourt-L. Fischer-Ch.-O. Guillaumin : Sur l'effet paradoxal d'un diurétique mercuriel dans un cas de Diabète Insipide. (S. M. des H. de P., 6-11-36.)

J. Decourt-L. Fischer-J. Guillemin: A propos de l'action des diurétiques mercuriels. (S. M. des H. de P., 20-11-36.)

J. Decourt-Ch.-O. Guillaumin-Sapin : Variations de l'hydrémie et de la chlorémie globulaire et plasmatique après injection d'un diurétique mercuriel. (Soc. de Biol., 24-10-36.)

CHAPITRE PREMIER

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES DIURETIQUES MERCURIELS

L'action physiologique de certains dérivés organiques du mercure est une action diurétique. Cet effet, actuellement bien connu, est largement utilisé en thérapeutique, surtout chez des malades œdémateux. Les diurétiques mercuriels les plus connus sont : le Neptal en France, le Novasurol et le Salyrgan à l'étranger.

1° Le *Novasurol*, le premier connu, est une combinaison d'oxymercurichlor-phenoxyacetate de Sodium et de Véronal (Hg 34 %).

On l'utilise en solution aqueuse de 1/10, 1 cc. 5 contiennent 0,15 de sel. On l'a employé également par voie buccale (Kitzenberg et Kauftheil l'ont essayé dans le Diabète Insipide). Mais son action est très faible. Il est réputé dangereux, ayant donné lieu à des accidents mortels.

2° Le *Salyrgan* est une combinaison d'acétate mer-

curique et du salicylallylamidon acétaté de Na (Hg 37 %).

3° Le *Neptal* est l'hydroxy-mercure propanolamide de l'acide ortho-carboxy-phenoxy acétique (Hg 43 %). Ces deux derniers médicaments ont la même posologie que le Novasurol.

Les recherches cliniques et expérimentales ont montré l'action à peu près analogue de ces trois médicaments. Nous avons utilisé le *Neptal*, mais nos expériences peuvent très bien se comparer à celles des auteurs qui ont employé le Novasurol ou le Salyrgan.

En dehors de leur utilisation thérapeutique, ces dérivés organiques du mercure ont un intérêt considérable en physiologie et physiopathologie. La constance et la puissance de leur effet diurétique ont permis à un grand nombre d'auteurs d'envisager expérimentalement une série de problèmes de pathologie générale, ayant trait au métabolisme normal de l'eau et du sel dans l'organisme. Ce sont ces recherches que nous résumerons ici brièvement. Nous avons repris nous-mêmes l'étude de l'effet physiologique du *Neptal* et nos conclusions s'ajouteront à celles des différents chercheurs.

Chez l'individu normal, une injection de 1 cc. 5 à 2 cc. de *Neptal* produit un effet diurétique, qui n'est pas toujours évident quand on se contente d'étudier la diurèse de 24 h. La polyurie est surtout initiale, se produisant dans les heures qui suivent l'injection.

Cette phase polyurique qui dure 4 à 10 heures, est suivie d'une olygurie compensatrice, si bien que le taux des urines de 24 heures peut rester voisin du chiffre normal, bien que, habituellement, sensiblement plus élevé. La diurèse est toujours notablement élevée si on prend soin de faire ingérer au malade une quantité fixe de boissons. Sous l'influence du Neptal, en effet, la sensation de soif diminue quelques heures après l'injection, et le sujet a tendance à restreindre ses boissons.

La polyurie du Neptal s'accompagne d'une décharge chlorurée importante, apparaissant surtout dans les premières heures qui suivent l'injection. Les chlorures sont éliminés non seulement en quantité très supérieure à la normale, mais également à une concentration élevée. Les urines de la phase olygurique contiennent, par contre, une quantité de chlorures faible.

Les urines émises dans les premières heures qui suivent l'injection sont très claires, leur densité est diminuée. Il y a un certain antagonisme entre leur teneur en chlore, très élevée, et leur teneur en autres substances urinaires (urée, azote non uréique, phosphates, carbonates), qui est faible. Cet antagonisme existe encore à la phase olygurique : alors que la couleur et la densité des urines sont redevenues normales, l'élimination des chlorures est faible, l'élimination des autres substances urinaires, au contraire, s'élève.

Tels sont les faits indiscutables qui caractérisent la diurèse mercurielle. Le problème qui a occupé les expérimentateurs était de savoir *si cette diurèse est d'ordre purement rénal ou si un facteur extra-rénal intervient dans sa production?*

L'action exclusive sur le parenchyme rénal est soutenue par un grand nombre d'auteurs (Mühling, Kulche, Blum, Schwab, Muggia, Chabanier). Elle trouve sa démonstration dans les expériences de Paul Govaërts. Etudiant le Novasurol chez le chien, par la méthode des anastomoses, il a fait deux séries d'expériences.

Première série : Chez quatre chiens il a prélevé les reins au moment où la diurèse mercurielle était intense. Ces reins ont été transplantés au cou d'animaux normaux, qui dès lors étaient pourvus de quatre reins. Ces quatre reins subissent exactement la même irrigation, les deux reins transplantés diffèrent des autres par le seul fait qu'ils ont reçu l'imprégnation au Novasurol.

Deuxième série : Elle sert de contrôle en réalisant l'expérience inverse. Transplantation de deux reins normaux au cou de quatre chiens en état de diurèse novasurolique. Dans les deux séries d'expériences on cathétérise les uretères des reins restés sur place et de ceux que l'on a transplantés et on compare le débit urinaire.

Résultats. — 1° Les reins novasurolés, transplantés,

bien qu'irrigués par du sang normal, continuent à sécréter une urine abondante. Leur débit est de 10 à 20 fois supérieur à celui des reins intacts de l'animal profuseur. Si on injecte dans le sang de cet animal 100 cc. d'une solution de Na Cl à 2 % la diurèse des reins fixés au cou devient énorme, celle des reins normaux augmente, mais dans des proportions plus réduites.

2° Les reins normaux transplantés continuent à avoir un débit urinaire faible, bien qu'irrigués par le sang d'un chien ayant reçu du Novasurol. Les reins sur place de ces chiens ont une polyurie novasurolique habituelle.

Ces expériences paraissent évidemment démonstratives, aussi personne ne saurait nier l'action rénale prépondérante des diurétiques mercuriels. Reste à savoir si elle est aussi exclusive qu'elle paraît d'après ces expériences.

Comment expliquer, en effet, la grande variabilité de l'effet diurétique du Neptal selon les sujets auxquels on s'adresse, alors que leurs reins, étant également sains, peuvent être considérés comme de valeur fonctionnelle égale? C'est le cas des œdémateux, cardiaques et cirrhotiques, chez qui le Neptal provoque une diurèse prolongée, très intense ; c'est le cas, comme nous le verrons, du Diabète Insipide, au cours duquel le Neptal provoque une diminution de la diurèse.

Voici quelques chiffres qui rendent compte de cette variabilité d'action.

Taux des urines des 24 h.

	La veille de l'injection	Le jour de l'injection
1. Sujet sain	1.750	1.750
2. Cancer du foie, sans œdème..	750	850
3. Cirrhose, sans œdème.....	1.000	1.200
4. Cirrhose, sans œdème.....	1.000	1.000
5. Cirrhose, avec œdèmes.....	500	4.000
6. Cirrhose, avec œdème.....	1.250	4.250
7. Asystolie, avec œdèmes.....	975	5.100
8. Asystolie, avec œdèmes.....	1.100	3.650
9. Diabète insipide	1 ^{re} épreuve	8.750
	2 ^e épreuve	4.600
		8.700
		4.935

Un grand nombre d'auteurs ont invoqué, pour expliquer ces faits, une action tissulaire du Neptal (Strauss, Saxl et Heilig, Eppinger, Nonnenbruch, Flekseder, Winternitz, Engel et Epstein). La démonstration de cette action tissulaire est malaisée, car on ne peut tirer argument que de l'étude des modifications du sang. Ces modifications sont minimales, difficiles à saisir, leur étude est d'une technique délicate.

Ces études ont porté surtout sur l'hydrémie et la chlorémie et les résultats sont souvent contradictoires.

D'après Hatieganu et Pavel, la chlorémie subirait une augmentation; d'après Bouyoucos, elle se com-

porterait de façon différente selon les sujets; pour Chabanier, elle ne varierait pas.

Quant à l'hydrémie, elle serait augmentée selon Bua, Hotiegann, diminuée pour Marx, Storch et Grazia, ainsi que pour d'Antona, elle ne subirait aucune modification d'après Chabanier, Bouyoucos, Nonnenbruch, Feher et Kolbert.

Enfin, Saxl et Heilig, Engel et Esptein, Strauss ont noté une augmentation passagère parallèle de l'hydrémie et de la chlorémie pendant la phase polyurique de l'action du Neptal.

Ces résultats contradictoires paraissent tenir à la différence du temps écoulé entre l'injection et la prise de sang et, d'autre part, à la diversité des sujets mis en expérience. Nous avons repris cette étude en pratiquant des prises de sang en série, aussitôt avant l'injection, et ensuite, d'heure en heure, pendant deux ou trois heures. Nous avons fait l'étude chez trois malades œdémateux et chez trois malades non œdémateux. Voici les résultats de nos expériences :

TABLEAU I (Malades non œdémateux).

Effet sur la diurèse	Prises de sang	Vol. glo bulaire p. 100	Extraits secs	Sang Chlore Globi laire	plasma tique	Rapport	
I. — Cirrhose avec ascite sans œdèmes.							
Inappréciable.	Avant Neptal.....	35,4	401,9	92,5	1,69	3,67	0,46
	1 h. après.....	35,3	391,5	91	1,73	3,69	0,47
	2 h. après.....	33,2	403	93,7	1,66	3,69	0,45
II. — Cirrhose avec ascite. Œdème très discret.							
Très faible.	Avant Neptal.....	39,1	416,4	85,6	1,80	3,83	0,47
	1 h. après.....	38,9	413,6	82	1,91	3,85	0,49
	2 h. après.....	39,2	421,5	86,1	1,87	3,81	0,48
III. — Basedow fruste. Pas d'œdème.							
Inappréciable.	Avant Neptal.....	35,3	424,9	86,6	1,83	3,69	0,49
	1 h. après.....	36	417,9	87,3	1,83	3,76	0,48
	2 h. après.....	35,4	424	85,9	1,80	3,76	0,47

TABLEAU II (Malades œdémateux).

IV — Asystolie irréductible. Gros œdème.							
5.100 c.c. en 24 h.							
	Avant Neptal.....	44,9	401,6	83,3	1,77	3,65	0,48
	Après 1 h.....	44	406,5	81,9	1,84	3,63	0,50
	Après 2 h.....	44,2	437,2	82,8	1,69	3,65	0,46
V. — Cirrhose avec gros œdèmes.							
4.000 c. c. en 24 h.							
	24 c. c. avant Neptal..		350,6	78,5		3,83	
	14 c. c. après 1 h....		367	77,5		3,87	
	46 c. c. après 2 h....		368	78,5		3,87	
	254 c. c. après 3 h....		358	77		3,85	
VI. — Cirrhose avec œdèmes.							
4.250 c. c. en 24 h.							
	25 c. c. avant Neptal..		336	67,5			
	30 c. c. après 1 h....		353	100,5			
	130 c. c. après 2 h....		358	86			
	170 c. c. après 3 h....		341,5	79			

Chez les malades non œdémateux, la chlorémie, surtout globulaire, s'élève nettement, pour s'abaisser ensuite après la deuxième heure. Les variations de l'hydrémie sont moins nettes et se font dans le même sens.

Chez les malades œdémateux, la chlorémie subit les mêmes variations que chez l'individu sain, par contre, l'hydrémie, surtout globulaire, subit une diminution nette immédiate.

Il n'y a pas de phase de dilution du sang précédant cette deshydratation globulaire. Il y a eu chez ces sujets une décharge polyurique beaucoup plus importante que chez les sujets normaux.

Ces résultats qui rejoignent ceux déjà cités de Saxl et Heilig, Engel et Esptein, Strauss, montrent qu'une phase d'augmentation de l'hydrémie et de la chlorémie précède l'effet diurétique chez l'individu sain.

Le Neptal provoque donc une mobilisation tissulaire d'eau et de sel, qui ne peut pas être considérée comme une conséquence des phénomènes rénaux. Il semble donc que le Neptal ait une action tissulaire générale modifiant dans tout l'organisme les échanges hydrochlorurés, cette action s'exerçant avec prédilection sur le tissu rénal. L'action tissulaire générale apparaît avec plus de netteté dans les tissus malades, comme c'est le cas dans les œdèmes extra-rénaux et également dans le Diabète Insipide, comme nous le verrons.

CHAPITRE II

ACTION DU NEPTAL SUR LE DIABETE INSIPIDE

La malade chez qui nous avons étudié cette action était une femme âgée de 32 ans, elle présentait un Diabète Insipide tout à fait typique. C'est à l'âge de 9 ans que la maladie s'est installée de façon soudaine, pendant la convalescence d'une scarlatine grave compliquée d'albuminurie et de délire. Depuis lors, elle s'aggravait progressivement. En 1932, alors que nous avons examiné la malade pour la première fois, le taux des urines et des boissons oscillait autour de 5 litres par 24 heures. En 1936, la polyurie était de 7 à 9 litres, la malade étant au régime normal. L'examen général était négatif, les urines ne contenaient ni sucre ni albumine. Aucun signe de syphilis acquise ou héréditaire, le Wasserman du sang était négatif. Aucun signe de tumeur hypophysaire; la selle turcique était de dimensions normales, il n'y avait pas de troubles oculaires. La malade, habituellement bien réglée, a présenté cependant, en 1932, une aménorrhée complète qui a duré plusieurs mois et qui s'est accom-

pagnée d'un engraissement très notable. Cette aménorrhée a cédé à des injections de folliculine, qui n'ont pas influencé notablement la polyurie, mais qui ont fait regresser l'adipose. Depuis, malgré la régularité de la menstruation, le poids tendait à se stabiliser, voire à augmenter progressivement.

Nous avons fait, à plusieurs reprises, des analyses très complètes des urines et du sang.

Voici un exemple de ces résultats qui se superposent à peu de chose près.

Analyse des urines et du sang faite le 26 décembre 1934, la malade étant au régime normal. Résultats à comparer avec les chiffres normaux de la 2^e colonne.

			Chiffres normaux
Poids : 54 kilos 800			
Boissons : 9 litres 800			1.500 cc.
Urines :	Quantité	9 litres 350	1.500 cc.
	Chlorures par 24 h.	6,54	6 gr.
	Concentration 0/00	0,70	4 0/00
	Urée par 24 h.	11,68	Variable
	Concentration 0/00	1,23	Variable
Sang :	Eau du sang total	767,7	760 à 780
	Eau du sérum	911,1	920 à 930
	Protéines totales	70,5	75 à 80
	Sérine	47,4	45 à 55
	Globuline	25,1	25 à 35
	Sérine-globuline	2	1,20 à 1,80
	Réserve alcaline	56,8	55 à 63
	Chlore plasmatique	3,79	3,50 à 3,70
	» globulaire	2,12	1,75 à 1,85
	Rapport	0,55	0,50 à 0,55
	Urée	0,26	0,30
	Liquide	8,10	Variable
	Cholestérol	2,14	1,50 à 1,90
	Tension osmotique des protéines	40,2	35 à 40

La quantité des urines correspond donc à la quantité de boissons ingérées. Le chlorure de sodium ingéré s'élimine en 24 heures à une concentration faible mais en rapport avec une diurèse six fois supérieure à la normale, la composition du sang est pratiquement normale.

Cette malade a été plusieurs fois soumise à des épreuves de déchloruration et de rechloruration. Sans entrer dans les détails de ces expériences, notons seulement qu'elle réagissait à la déchloruration par une baisse de la diurèse allant jusqu'à 50 % et par une perte de poids très sensible. A la rechloruration, le taux des urines et le poids augmentaient. Soumise à l'extrait de lobe postérieure d'hypophyse (injection d'un 1/2 cc. de post-hypophyse Choay n° 4) la diurèse baissait à 4 litres.

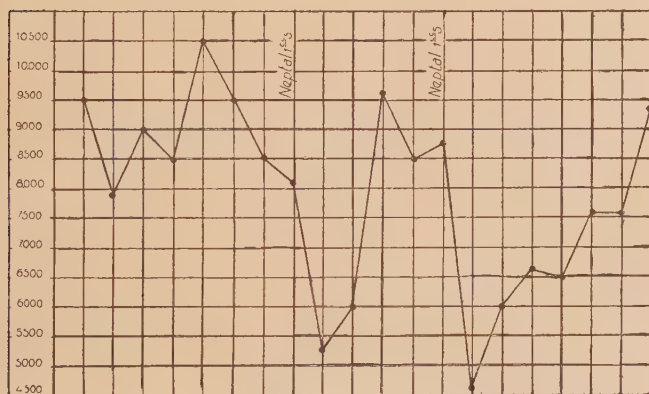
Après injection de 2 fois 1/2 c.c. par 24 heures, la diurèse baissait à 2 litres : Son poids augmentait constamment, lorsqu'elle était soumise au traitement hypophysaire.

En résumé, il s'agit chez cette malade d'un Diabète Insipide idiopathique typique, ce qui donne toute la valeur aux études que nous avons entreprises.

Chez cette malade, nous avons étudié l'action du Neptal, alors qu'elle ne recevait pas d'extrait hypophysaire et s'alimentait à sa guise. Depuis le 8 mars 1935, le taux des urines se maintenait entre 8 et 10 litres; le 30 mars au matin, la malade reçoit une injection intramusculaire de 1 cc. 5 de Neptal. Le

taux des urines s'abaisse à 5 l. 250 le 31 mars, et se maintient encore à 6 litres, le 1^{er} avril, pour revenir ensuite à son chiffre antérieur entre 8 l. 500 et 9 l. 500.

L'effet antidiurétique était donc manifeste. Une seconde injection pratiquée le 4 avril provoque, à nouveau, une chute de la diurèse de 8 l. 750 à 4 l. 600 et, cette fois, l'action antipolyurique paraît plus durable encore. Le taux des urines s'élevait lentement et revenait à son taux habituel, le quatrième jour. Le tracé ci-dessous rend compte de ces expériences.



Nous n'avons pas noté de signes généraux, d'élévation de température signalés par Bauer et Aschner.

Nous avons fait l'étude de la composition du sang comparativement, aussitôt avant l'injection de Neptal et, 24 heures plus tard, c'est-à-dire en pleine phase d'antidiurèse. Voici les résultats de nos analyses.

	Avant Neptal	24 h. après injection de 1 cc. 5 de Neptal
Viscosité à + 20°.....	3,9	4
Volume globulaire	39,3 0/0	39 0/0
Extrait sec, globules.....	403,5	403,7
Extrait sec, plasma	90,6	94,9
Albumines totales	73,3	80,2
Sérine	57,7	64
Globulines	15,6	16,2
<i>Sérine :</i>		
Rapport Globulines	3,6	3,9
Tension osmotique des protéines	46,5	51,3
Chlore globulaire	1,98	1,96
Chlore plasmatique	3,73	3,77
<i>Chlore globulaire :</i>		
Rapport Chlore plasmatique..	0,53	0,51
Réserve alcaline	58,4	44,2
Urée	0,22	0,25
Cholestérol	2,58	2,29

Notons que l'hydrémie a été étudiée séparément pour les globules et pour le plasma, partant du principe que les globules fournissent, en quelque sorte, l'image des phénomènes tissulaires. Image incomplète, bien entendu, car tous les tissus de l'organisme ne sauraient se comporter comme les globules du sang, qui sont des cellules d'un caractère bien particulier. Néanmoins, leur étude fournit un renseignement utile. Le dosage de l'hydrémie a été fait par la méthode de l'extrait sec selon la technique décrite par Jacques Decourt et Ch.-O. Guillaumin, dans une communication à la Société de biologie (séance du 7 novembre 1936). Les chiffres ci-dessus expriment la valeur de l'extrait sec. Pour avoir la valeur de

l'eau globulaire et de l'eau plasmatique il faut retrancher les chiffres énoncés du poids d'un litre de sang ou de plasma, respectivement; ce poids étant indiqué par la densité des globules ou du plasma. Les variations de l'extrait sec se font évidemment en sens inverse de l'hydrémie. Quand l'extrait sec augmente, l'hydrémie diminue et inversement. Les albumines totales ont été dosées par la méthode de précipitation alcoolique de Grigaut; la tension osmotique des protéines a été calculée selon les indices de Gewaërts; les autres dosages ont été pratiqués selon les méthodes de laboratoire usuelles.

Voyons maintenant nos chiffres. La différence entre nos deux examens est minime; on note seulement une concentration légère du plasma et un abaissement notable de la réserve alcaline. N'oublions pas que notre examen a été fait 24 heures après l'injection de Neptal. Nous nous sommes rendu compte ultérieurement que, pour saisir les modifications du sang il faut pratiquer les examens très rapidement après l'injection. Le sang est un milieu dont la composition est remarquablement fixe et stable comme l'ont montré MM. Achard et Loeper; 24 heures après l'injection, le sang a repris son équilibre, grâce à un double système régulateur rénal et tissulaire.

Nous avons donc tenu à reprendre notre étude et nous avons fait à la malade une nouvelle injection intramusculaire de 1 cc. 5 de Neptal, le 18 septembre

1936. Les jours précédents, la diurèse variait entre 8 et 9 litres. Le 19 septembre, elle s'abaissait à 1 l. 935 et restait à 5 litres, le 20 septembre. Là encore l'effet antidiurétique était manifeste.

Nous avons alors étudié, en même temps que le débit urinaire, les variations de l'hydrémie et de la chlorémie dans les heures qui suivaient l'injection. Pour ces examens, nous avons pris les précautions que nous jugeons indispensables, lorsqu'on veut étudier la composition du sang des sujets atteints de Diabète Insipide. Il faut, avant tout, régler d'une manière fixe l'ingestion des boissons. Nous désirions que la malade bût à sa soif, mais à un rythme défini, ce rythme était établi après tâtonnements, en tenant compte de la soif. Chez notre malade, nous avons fixé la quantité de boissons à ingérer à 300 cc. chaque heure. Toutes les prises de sang ont été faites à un temps égal après cette même ingestion d'eau, à 9 h., à 10 h., à 11 h. et à midi. La striction par le garrot a été réduite au minimum, le sang a été recueilli dans des tubes paraffinés; sans *anticonagulants*. A ces intervalles précis, les opérations ont été conduites immuablement dans l'ordre suivant : miction, prise de sang, ingestion de 300 cc. d'eau. L'injection de Neptal a été faite aussitôt après la première prise de sang à 9 heures. Voici les résultats de l'épreuve :

	Avant Neptal —	1 heure après —	2 heures après —	3 heures après —
Diurèse horaire	360 cc.	300 cc.	660 cc.	315 cc.
Volume globulaire	40,6 0/0	40,3 0/0	42,1 0/0	45 0/0
Extraits secs :				
Globules	382,5	372,6	377,7	371,2
Plasma	88,1	87,6	88,8	92,3
Densité :				
Globules	1.094	1.089	1.090	1.089
Plasma	1.024	1.023	1.022,5	1.023,5
Eau :				
Globules	711,5	716,4	712,3	717,8
Plasma	935,9	935,9	933,7	931,2
Sang total	844,7	847,3	840,5	834,8
Chlore globulaire	1,99	2,04	2,07	1,90
Chlore plasmatique	3,85	3,87	3,89	3,78
<i>Cl. globulaire</i>				
Rapport				
<i>Cl. plasmatique</i>	0,51	0,52	0,53	0,50

Le premier fait très important qui ressort de ces études est que, dans les trois heures qui ont suivi l'injection de Neptal, *il n'y a pas eu de réduction de diurèse*. Il semble même y avoir eu un *effet diurétique*, la malade ayant éliminé, au cours de la deuxième heure, 660 cc. d'urine, c'est-à-dire plus du double de l'eau ingérée. Pendant ces trois premières heures, la malade a éliminé une quantité totale de 1.275 cc. d'urine, soit une moyenne horaire de 425 cc. Il convient de noter que, *dès la première heure, la sensation de soif a été atténuée* : la malade a dû faire effort pour boire la quantité d'eau, qui avait été prévue et qui pourtant répondait à ses besoins habituels. Notre épreuve était terminée à midi et, à partir de ce moment, la malade n'a bu qu'à sa soif. Elle a uriné dans le reste du nycthémère 3.050 cc. d'urine,

soit une moyenne horaire de 150 cc. à peine égale à la moitié du chiffre habituel et un peu plus du tiers du chiffre des trois premières heures. A une brève phase polyurique a donc succédé une phase olygurique, qui persistait le lendemain. Cette phase olygurique était annoncée par la diminution de la soif.

Nous n'avons malheureusement pas fait le dosage des chlorures urinaires; mais de nombreux auteurs ont noté une décharge chlorurée massive dans les premières heures qui suivent l'injection du Neptal, fait constant et indiscutable.

Les modifications sanguines sont importantes mais demandent à être interprétées. Toujours en vertu de la composition remarquablement fixe du sang, il faudra tenir compte des variations même faibles, à condition que les examens soient pratiqués avec une technique rigoureuse; nous nous sommes efforcés qu'il en soit ainsi.

Les variations de l'hydrémie sont faibles. L'hydrémie du sang total a subi d'abord une ascension légère, puis une diminution assez notable. Plus important à considérer est l'absence de parallélisme entre le comportement de l'hydrémie globulaire et plasmatique; l'hydrémie globulaire augmente après la première heure, diminue légèrement après la deuxième, pour remonter après la troisième heure. Cette hydratation des globules témoigne d'une rétention aqueuse au niveau des tissus. L'eau du plasma, par contre, tend à diminuer légèrement; l'augmentation de l'hydrémie

globulaire et la diminution de l'hydrémie plasmatique se traduit par l'élévation finale du volume globulaire.

La chlorémie subit également des variations. Le chlore globulaire s'élève dans les deux premières heures et s'abaisse à la troisième heure. Il en est de même du chlore plasmatique, dont l'élévation est relativement moins importante. Le rapport chlore globulaire-plasmatique varie peu. Cette élévation nette de la chlorémie au cours des deux premières heures correspond à une mobilisation des chlorures tissulaires, qui aboutit à la décharge urinaire des chlorures. Il est à noter que ce phénomène se produit uniquement dans les deux premières heures en pleine phase polyurique. Dès la troisième heure, la chlorémie est redevenue normale ou basse. *Il n'est pas douteux qu'il y ait une relation de cause à effet entre cette mobilisation des chlorures et de l'eau de l'organisme et la diminution de la soif qui se produit dès la première heure qui suit l'injection.*

Nous pouvons dire, pour nous résumer, qu'au début de l'épreuve, le sang s'est enrichi en eau et en sel, tandis qu'à la fin de l'épreuve, le sang total a perdu de l'eau et du sel mais les globules se sont enrichis en eau par rapport au plasma. Tels sont les faits que nous avons observé au cours des injections de Nephtal, pratiquées chez notre malade.

Essayons maintenant d'établir un parallélisme entre l'action de ce diurétique mercuriel chez l'individu sain et au cours du Diabète Insipide.

1° *Action sur la diurèse acqueuse.* — Chez l'individu sain, le Neptal est diurétique. Il ne l'est pas aussi nettement que chez le sujet œdémateux et il faut souvent avoir recours à la diurèse fractionnée pour mettre en évidence cette action. En effet, nous avons vu que la diurèse de 24 heures n'est souvent que peu modifiée, car à une phase de polyurie, qui suit rapidement l'injection, peut succéder une phase d'oligurie compensatrice. Notons que c'est là un phénomène de défense normale de l'individu sain, qui tend à rétablir son équilibre troublé par l'introduction d'une substance médicamenteuse. Le même phénomène, mais en sens inverse, se produit quand on injecte de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse. A une phase d'oligurie des premières heures succède une phase de polyurie compensatrice.

Au cours du Diabète Insipide, le Neptal est anti-diurétique. Apparemment, son effet est donc diamétralement opposé à l'effet physiologique.

L'analyse serrée de faits montre qu'il ne s'agit là que d'une apparence, le régime des boissons masque les faits réels.

Pendant les premières heures qui suivent l'injection, la malade buvant sa ration habituelle de boissons, le Neptal, comme chez l'individu sain, augmente

la diurèse; mais rapidement une diminution de la soif oblige la malade à boire moins et ce fait entraînera une réduction de la diurèse en rapport avec la réduction des boissons. Le résultat final sera une réduction de la diurèse de 24 heures.

Nous pouvons dire que l'action diurétique du Neptal, qui est un phénomène essentiellement rénal, existe chez le diabétique, comme chez le sujet sain. Il est nullement surprenant qu'il en soit ainsi, le rein, au cours du Diabète Insipide, étant anatomiquement normal. La diminution de diurèse constatée au cours du Diabète Insipide est uniquement due à la diminution de la soif qui est l'expression subjective d'un phénomène tissulaire général. En dehors de son action rénale, le Neptal exerce donc certainement une action tissulaire. Nous avons vu que cette action tissulaire existe également chez l'individu sain, qui tout comme le diabétique voit sa soif diminuer quelques heures après l'injection. Seule l'amplitude de cette action est différente, bien plus importante chez le diabétique, chez qui il existe un trouble primitif de la fixation d'eau au niveau des tissus et chez qui l'équilibre hydro-minéral est d'une labilité extrême. En résumé, l'action rénale du Neptal est identique chez le Diabétique et chez le sujet sain, l'action tissulaire, par contre, est beaucoup plus ample chez le premier.

2° Action sur l'élimination urinaire des chlorures.

— Chez le sujet sain, l'injection de Neptal est rapide-

ment suivie d'une augmentation considérable des chlorures urinaires. La teneur en sel du régime n'intervient que dans une faible mesure, en réalité la décharge chlorurée se fait aux dépens des chlorures qui se trouvent en réserve dans l'organisme. Cette décharge chlorurée est parallèle à l'effet polyurique. Elle cesse quand commence la phase olygurique, pendant laquelle l'élimination est au contraire assez faible. Les chlorures sont éliminés non seulement en quantité très supérieure à la normale, mais également à une concentration élevée pendant la phase polyurique.

Au cours du Diabète Insipide, l'injection de Neptal est constamment suivie d'une décharge urinaire importante des chlorures. Le fait a été noté par plusieurs observateurs. Voici les chiffres qu'ont noté ces auteurs, Bauer et Aschner : leur malade étant à un régime de 10 gr. de Na Cl, a une polyurie de 12 à 16 litres et élimine pendant cinq jours d'épreuve 4, 2, 6, 5, 2 gr. de Na Cl à une concentration variant de 0,15 à 0,30 0/00.

Après injection de Novasurol, la diurèse s'abaisse à 5.500 gr.

	Diurèse	NaCl urinaire	Concentration 0/00
Première injection	5.500 gr.	18 gr.	3,45
Deuxième injection	4.000 gr.	15 gr.	3,75
Troisième injection	5.500 gr.	10 gr.	2,80

Kitzenberger et Kauftheil : leur malade étant au régime de 5 gr. de Na Cl a une diurèse de 11 litres et

élimine 5 gr. 5 de Na Cl par 24 heures à la concentration de 0,50 0/00.

	Diurèse	NaCl p. 24 h.	Concentration 0/00
Sans Novasurol	11 l. 1	5 gr. 5	1,50
1 ^{re} inject. de Novasurol.	4 l. 95	23 gr. 75	4,8
Le lendemain	2 l. 35	4 gr. 2	1,6

Ensuite, la concentration urinaire a baissé jusqu'à 0,06 0/00 et remonte le 6^e jour aux chiffres habituels.

Landau et Vaiszman : leur malade au régime normal urine : 12 litres, les chlorures sont éliminés à la concentration de 1 0/00.

	Diurèse	NaCl p. 24 h.	Concentration 0/00
Après inject. de Novasurol	6 l.	21 gr. 3 °	4,4
Le lendemain	5 l. 6	2 gr. 8	0,5

Dans ces trois observations, la décharge chlorurée était massive et s'accompagnait d'une élévation de la concentration. Elle suivait rapidement l'injection du diurétique mercuriel; le lendemain de l'injection l'effet était pratiquement épuisé.

L'analogie avec l'action physiologique est là encore presque complète. Notons cependant que la décharge chlorurée est dans l'ensemble plus massive chez le diabétique. La divergence la plus importante est l'augmentation considérable de la concentration alors que celle-ci augmente, mais beaucoup moins chez le sujet sain.

On peut en conclure que si la décharge chlorurée

joue un rôle primordial dans la diminution de la soif au cours du Diabète Insipide, elle n'est certainement pas le seul facteur responsable. On ne s'expliquerait pas comment une action analogue aboutirait à un résultat tellement différent chez le sujet normal et le diabétique : augmentation de la diurèse chez l'un, diminution chez l'autre.

3° *La chlorémie.* — On ne peut se faire une opinion sur la valeur absolue de la chlorémie, car celle-ci dépend essentiellement de l'heure à laquelle a été faite la prise de sang et de la technique qui a été employée. Les divergences qu'on constate chez les divers auteurs s'expliquent par les conditions dissimilaires dans lesquelles ont été pratiquées leurs expériences.

En étudiant la chlorémie d'heure en heure après l'injection du Neptal, nous avons pu constater chez le sujet sain comme chez l'œdémateux et dans le Diabète Insipide, une augmentation légère, portant surtout sur la chlorémie globulaire et dans un deuxième temps, deux ou trois heures après l'injection, un abaissement de ces valeurs au niveau, ou plus bas que le chiffre initial. L'élévation initiale de la chlorémie précède l'action diurétique, elle correspond à une mobilisation des chlorures tissulaires. Les variations de la chlorémie se font donc dans le même sens chez les 3 ordres de sujets. Mais alors que chez le sujet sain l'écart entre les chiffres est habituellement mi-

nime, chez l'œdémateux et le diabétique les variations sont beaucoup plus nettes et constantes. Ceci peut s'expliquer aisément : les œdèmes comme le Diabète Insipide sont la traduction d'un trouble profond de la fixation de l'eau et du sel au niveau des tissus. Le Neptal, qui a une action tissulaire, que nous croyons indiscutable, aura un effet plus important chez de tels malades, que chez l'individu sain dont l'équilibre hydro-minéral est beaucoup plus stable.

4° *L'Hydrémie*. — Là encore on ne peut pas tenir compte de sa valeur absolue, cette valeur dépendant avant tout de la technique de dosage employée : réfractométrie ou extrait sec, et en deuxième lieu du moment de la prise de sang.

Tenant compte uniquement de nos études pratiquées parallèlement avec celles de la chlorémie, c'est-à-dire pendant trois heures, d'heure en heure après l'injection de Neptal, nous avons noté :

a) Chez l'individu sain, une élévation de l'hydrémie globulaire une heure après l'injection, alors que l'hydrémie plasmatique varie peu, s'élève ou s'abaisse légèrement. Cette élévation initiale de l'hydrémie globulaire correspond donc à une mobilisation de l'eau tissulaire précédant l'effet diurétique. Elle est parallèle à celle des chlorures tissulaires.

b) Dans le cas du Diabète Insipide, on voit le même phénomène se produire, peut-être encore plus nettement que chez le sujet normal. Une fois de plus le

Neptal produit donc la même modification à l'état physiologique et au cours du Diabète Insipide, mais son effet est plus ample chez le malade. L'hydrémie globulaire reste élevée 3 heures après l'injection.

De cette étude comparative, il se dégage une notion que nous considérons comme essentielle : *il y a analogie frappante à tous points de vue entre l'action du Neptal chez le sujet sain et dans le cas de Diabète Insipide*. Cette action se produit essentiellement dans les 3 premières heures et pour saisir son mécanisme intime il faut pratiquer les examens biologiques d'heure en heure. S'il existe des différences entre l'effet du Neptal chez ces deux ordres de sujet, elles ne sont pas *qualitatives*, mais uniquement *quantitatives*. Exemple : l'effet diurétique initial est identique dans les deux cas, il est suivi d'une phase olygurique. Mais alors que chez le sujet sain la quantité des urines restera toujours assez élevée au bout de 24 heures, au cours du Diabète Insipide le résultat final sera une baisse de la diurèse. Cette différence quantitative tient à un état tissulaire pathologique dans les cas de Diabète Insipide.

Nous voyons là un argument de grande valeur en faveur d'une action tissulaire, complétant l'action rénale du Neptal. Cette action tissulaire, dont rendent compte les variations de l'hydrémie et de la chlorémie, est moins brutale, mais plus prolongée que l'action purement rénale. Moins intense chez l'individu

sain, qui rétablit rapidement son équilibre hydro-minéral, elle se prolonge pendant 48 heures dans le cas de Diabète Insipide.

Son expression clinique est une diminution de la soif, et celle-ci ne redevient intense que le 3^e jour qui suit l'injection médicamenteuse dans le cas de Diabète Insipide, alors que le sujet sain retrouve son équilibre antérieur dès le lendemain.

CHAPITRE III

ETUDE COMPARATIVE DE L'EFFET ANTIDIURETIQUE DU NEPTAL, DU REGIME DECHLORURE ET DE L'EXTRAIT POST-HYPOPHYSAIRE (1)

1° *Le régime déchloruré* réduit la polyurie du Diabète Insipide. Cet effet constaté par un grand nombre d'observateurs, parmi lesquels Veil, Lichtwitz, Debré, Boulin, Decourt, semble assez constant; nous l'avons vérifié plusieurs fois chez notre malade. La réduction de la diurèse allait jusqu'à 50 % certains jours. Voici un exemple choisi parmi de multiples expériences. Les jours qui précédaient la déchloruration, la diurèse de notre malade oscillait entre 7 et 9 litres.

(1) Une étude très complète, dont notre malade était l'objet, a été communiquée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par M. J. Decourt et ses collaborateurs, le 14-12-34 et le 15-3-35. Nous lui avons emprunté nos chiffres.

Régime déchloruré

Dates	Poids	Boissons	Urines	Na Cl 0/00	Na Cl p. 24	Urée h.0/00	Urée p. 24 h.
3 Octobre	53.500.	6 lit. 200	7.300	0,70	5,11	2	14,60
4 —	53.600	4 lit. 300	4.500	0,58	2,61	2,75	12,37
5 —	53.400	4 lit. 500	5.200	0,38	1,82	2,05	10,66
6 —	53.400	4 lit.	4.900	0,46	2,25	2,10	10,20
7 —	53.200	3 lit.	3.700	0,46	1,70	3,02	11,17
8 —	53.300	4 lit.	4.500	0,23	1,03	2,20	9,90
9 —	53.100	4 lit. 500	4.700	0,25	1,16	2,05	9,63

Nous avons également étudié les modifications sanguines qu'entraîne la déchloruration. Une prise de sang faite le 7^e jour du régime déchloruré a montré les résultats suivants :

	Régime déchloruré	Régime normal
Hydrémie du sérum.....	906,5	911,5
Protéïnes totales.....	75,5	76,5
Sérine	49,4	47,4
Globuline	26,1	25,1
Rapport	1,8	2
Réserve alcaline.....	52,4	56,8
Chlore plasmatique.....	3,64	3,79
Chlore globulaire.....	2,10	2,12
Rapport	0,57	0,55
Urée	0,27	0,26
Lipides	7,53	8,10
Cholestérol	2,04	2,14
Tension osmétique des protéïnes	42,5	40,2

A noter seulement une certaine concentration du sang, les autres valeurs restent à peu près normales.

Avant d'entreprendre l'interprétation de ces chiffres, faisons un bref rappel physiologique. L'individu sain élimine en 24 heures la totalité du chlorure de sodium ingéré à une concentration urinaire variable

avec la quantité de ces chlorures. Cette concentration est de 4 0/00 par exemple, chez un individu ingérant 6 gr. de Na Cl, éliminant 1.500 gr. d'urines par 24 heures. Soumis au régime déchloruré, il continue pendant quelques jours à éliminer des chlorures et ce n'est que le 3^e jour de l'épreuve qu'il arrive à une élimination de 2 gr. correspondant à la quantité fixe de Na Cl contenu dans les aliments. L'élimination se fait donc par échelons (Pasteur Valéry-Radot). Pendant ces 3 jours, il aura donc perdu du sel, cette perte de sel s'accompagne parallèlement d'une perte d'eau, que traduit la baisse du poids corporel. Cette spoliation hydro-chlorurée se fait aux dépens des réserves accumulées dans le système lacunaire, et se traduit encore par *une polyurie appréciable*. Cette polyurie est constante, mais masquée quelquefois par le fait que le sujet ayant moins soif tend à ingérer moins de boissons.

Si on prend la précaution d'obliger le sujet à ingérer ses quantités de boissons habituelles, la polyurie devient manifeste; *la perte de poids est parallèle à l'importance de la polyurie*.

Au cours du Diabète Insipide, le régime déchloruré produit un effet contraire, la diurèse se réduit. Mais cette réduction de diurèse est le seul fait anormal. Tout comme le sujet normal, notre malade perd du poids, élimine ses chlorures par échelons à une concentration en rapport avec sa diurèse.

Comment expliquer l'effet anti-diurétique? Notons

d'abord que le premier effet du régime déchloruré, toujours constaté par nous, est une diminution de la soif et le malade, en somme, urine moins parce qu'il boit moins. Il en est de même chez l'individu normal, s'il ne boit qu'à sa soif. *Mais la soif pathologique du diabétique se réduit dans des proportions beaucoup plus considérables que la soif du sujet sain.*

Si nous analysons maintenant les chiffres de nos expériences, nous pouvons même constater l'existence d'une polyurie relative par rapport à la quantité des boissons ingérées. Pendant les 7 jours que durait notre expérience, la quantité des urines a constamment excédé la quantité des boissons; c'est exactement ce qui se produit chez le sujet sain.

On ne peut pas ne pas être frappé par l'analogie de l'effet du régime déchloruré et de celui du Neptal. Tout comme le régime déchloruré, le Neptal est diurétique chez le sujet sain, antidiurétique au cours du Diabète Insipide; il diminue la polyurie à peu près dans les mêmes proportions. Tout comme au cours du régime déchloruré, l'action physiologique diurétique du Neptal existe au cours du Diabète Insipide, mais elle est masquée par la diminution du régime des boissons, entraînée par une diminution de la soif, qui est l'effet dominant.

La diminution de la soif est un phénomène tissulaire, conséquence en partie de l'appauvrissement de l'organisme en Na Cl. Le Neptal provoque cet appauvrissement brutalement en quelques heures, par dé-

charge chlorurée urinaire. Le régime déchloruré aboutit au même résultat, mais plus lentement. L'organisme perd du Na Cl, non pas en quelques heures, mais en quelques jours. Dans les deux cas, la perte de chlorures entraîne la perte d'une certaine quantité d'eau de réserve, d'où polyurie et diminution du poids du corps.

La diminution de la diurèse n'est qu'un effet secondaire, le résultat final de la diminution de la polydipsie.

Il résulte de tout cela que l'action du régime déchloruré et celle du Neptal se superposent au cours du D. I. La seule différence est que les phénomènes biologiques qui aboutissent à un résultat final identique, se produisent en quelques heures avec le Neptal et beaucoup plus lentement avec le régime déchloruré. Une conséquence de ce fait est que le Neptal produit certaines modifications du sang dans les heures qui suivent son injection, alors qu'au cours du régime déchloruré des modifications, qui existent peut-être, sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence.

2° *L'extrait post-hypophysaire* a un effet antidiurétique remarquable chez les malades atteints de Diabète Insipide. Cet effet antidiurétique est intense, il tend à normaliser le taux des urines. Il s'épuise en 12 à 18 heures, le lendemain de l'injection le taux de la diurèse remonte au chiffre initial. Chez notre ma-

lade, une injection d'un 1/2 cc. d'extrait post-hypophysaire Choay N° 4 réduisait la diurèse à 4 l. environ; deux injections de la même dose ont abouti à une diurèse de 2 l. par 24 heures.

Voici les résultats d'une série d'injections de 2 fois 1/2 cc. d'extrait hypophysaire Choay N° 4, faites chez notre malade :

Régime chloruré (Na Cl = 6 grammes) + Post-hypophyse

Dates	Poids	Boissons	Urines	Na Cl	Na Cl	Urée	Urée
				0/00	p. 24 h.	0/00	p. 24 h.
31 Octobre	54.500	4 lit.	3.700	1,05	3,88	4,25	15,70
1 ^{er} Nov.	54.500	2 lit. 500	2.700	1,82	4,91	4,75	12,82
2 —	54.700	2 lit. 500	2.000	2,10	4,20	4,30	8,60
3 —	54.800	2 lit. 750	3.200	2,86	9,15	4	12,8
4 —	54.850	5 lit. 250	5.300	1,84	7,63	2,75	14,57
5 —	»	»	3.485	2,83	9,86	4,63	16,13
6 —	»	»	3.065	2,34	7,28	4,65	14,24
7 —	55.100	3 lit. 300	3.000	2,31	6,91	7	21

De cette étude nous pouvons déduire un certain nombre de faits, constatés toutes les fois que nous avons pratiqué les injections d'extrait post-hypophysaire dans les mêmes conditions.

Le poids du corps subit une augmentation constante. Dans le cas qui nous occupe, cette augmentation est de 600 gr. en 8 jours, témoin de l'hydratation de l'organisme. L'absorption des boissons est réduite, en rapport avec une diminution très nette de la sensation de soif, la diurèse atteint des chiffres qui voisinent à la normale. Dans l'ensemble, le taux des urines égale celui des boissons, il lui serait plutôt légèrement supérieur. L'élimination des chlorures par

24 heures est *réduite* dans les trois premiers jours pendant lesquels la malade *a retenu du sel*. Elle devient normale et même supérieure à la normale dans les jours suivants. Rappelons que la malade a été à un régime fixe de 6 gr. de Na Cl par 24 heures. La concentration urinaire des chlorures tend à augmenter progressivement. *Il n'y a pas de décharge chlorurée précédant l'effet antidiurétique*. Bien au contraire, *l'élévation de la concentration suit la réduction de la diurèse* et atteint son plafond le 4^e jour, à partir duquel elle reste à peu près invariée. On peut dire que les 3 premiers jours, la concentration est faible par rapport à la diminution de la diurèse et nous avons vu que la malade retenait du sel pendant ces 3 jours; à partir du 4^e jour, l'élimination des chlorures devenant normale, leur concentration correspond sensiblement à la diurèse journalière.

Il y a donc des différences fondamentales entre le mode d'action de l'extrait post-hypophysaire et du Neptal dans le Diabète Insipide. L'antidiurèse post-hypophysaire dure 12-18 heures, l'antidiurèse du Neptal dure 48 heures. L'antidiurèse post-hypophysaire aboutit à des chiffres presque normaux; l'effet du Neptal est moins intense, une polyurie de 4 à 5 litres, persiste toujours. Dans les 2 cas, la diminution de la soif est un phénomène précoce, fondamental. La malade soumise à l'extrait hypophysaire retient de l'eau et du sel, son poids augmente. Par contre, sous l'influence du Neptal, la malade perd du sel et

de l'eau, sans doute aux dépens de ses réserves lacunaires, et son poids diminue. Sous l'influence de l'extrait post-hypophysaire, l'élimination des chlorures, faible le premier jour, devient normale par la suite, il n'y a jamais d'hyperchlorurie et la concentration, tout en s'élevant progressivement, reste en rapport avec le taux de la diurèse. *Son élévation ne précède pas l'effet antidiurétique.*

Par contre, sous l'influence du Neptal, on note une décharge chlorurée massive avec élévation importante de la concentration dans les premières heures qui suivent l'injection, alors que le taux des urines n'a pas encore diminué.

Si on considère le Diabète Insipide comme un syndrome comportant trois éléments constants : la soif pathologique, la polyurie, la perte de poids, aboutissant à des phénomènes de déshydratation graves si on ne laisse pas boire le malade à sa guise, on peut dire que :

1° L'extrait post-hypophysaire corrige tous les trois symptômes. Le malade n'a plus soif, sa diurèse devient à peu près normale et il augmente de poids.

2° Le Neptal, par contre, n'influence que l'un des trois symptômes : la soif. La diminution de la diurèse n'est que corollaire du fait que le malade boit moins. Malgré la réduction de sa diurèse, il continue à se déshydrater.

Nous avons également étudié les modifications san-

guines sous l'influence de l'extrait post-hypophysaire. Voici les chiffres que nous avons obtenus et qui correspondent assez exactement aux faits habituels :

	Sans hypophyse	Avec hypophyse
Sang :		
Viscosité	3,95	3,90
Volume globulaire	32,9 %	37,2 %
Eau :		
Globules	567,9	586,4
Plasma	917,4	911,3
Chlore :		
Globulaire	1,94	1,92
Plasmatique	3,75	3,64
Albumines totales	69,5	72,5
Cholesterol	2,20	2,14

La chlorémie baisse donc légèrement. Dans d'autres expériences, elle a subi au contraire une augmentation du même ordre. On ne peut donc pas tenir grand compte de ses variations.

Le seul fait constant et qui semble important est l'augmentation de l'hydrémie globulaire, alors que l'hydrémie plasmatique reste à peu près immuable. Le volume globulaire sert du reste de contrôle en se montrant plus élevé, comme on pouvait s'y attendre, lorsque les globules sont plus hydratés.

Ces résultats ne peuvent pas être comparés en tous points avec ceux que nous avons vu précédemment après l'injection du Neptal. Ici les dosages n'ont pas été faits d'heure en heure et on ne doit comparer que le résultat final de l'une et l'autre expériences.

Examinés sous cet angle, ces résultats ont beaucoup d'analogie. Il y a en réalité fort peu de modifications quand on examine le sang quelques heures après l'injection médicamenteuse. L'hydratation des globules, importante après l'extrait post-hypophysaire, existe mais à un degré bien moindre après le Neptal; ceci n'est pas surprenant, car l'action tissulaire de l'extrait post-hypophysaire est beaucoup plus profonde que celle du Neptal.

En résumé, nous pouvons conclure que l'effet anti-diurétique du Neptal se distingue très nettement de celui que produit l'extrait post-hypophysaire. Seul ce dernier a le pouvoir de corriger tous les symptômes de la maladie, rendant à l'organisme un équilibre quasi physiologique, quoique de courte durée.

CHAPITRE IV

PROBLEME PHYSIO-PATHOLOGIQUE DU DIABETE INSIPIDE

Le problème physio-pathologique du Diabète Insipide est complexe et soulève une multitude de questions de pathologie générale. C'est tout le problème du transit et du métabolisme de l'eau et du sel dans l'organisme; c'est encore le problème de l'origine hypophyso-tubérienne de la maladie, qui dépasse le cadre de notre étude. Nous n'envisagerons donc la physio-pathologie du Diabète Insipide qu'à la lumière de nos recherches sur le Neptal.

Deux questions résument ce problème :

1° Le Diabète Insipide est-il une maladie à mécanisme exclusivement rénal ou tissulaire, le facteur rénal étant accessoire?

2° De la polyurie et de la soif pathologique, laquelle est le premier symptôme dans l'ordre chronologique, conditionnant l'existence de l'autre?

1^o *Théorie rénale et théorie tissulaire du Diabète Insipide.*

a) *Théorie rénale.* — Elle était soutenue par Meyer et Lichtwitz à l'étranger, par Debré en France. Pour ces auteurs, le trouble primordial est la baisse de pouvoir concentrateur du rein pour le Na Cl. Debré et ses collaborateurs ont montré, dans une publication récente, que la concentration du Na Cl dans les urines au cours du Diabète Insipide est toujours extrêmement faible. Etudiant la « concentration maxima » sous l'influence de l'extrait post-hypophysaire, ils ont noté que cette concentration restait toujours inférieure à la valeur de la chlorémie du sang total. Ils considèrent la diminution de ce pouvoir concentrateur comme un véritable stigmate biologique de l'affection comparable à l'hyperglycémie dans le Diabète sucré. De nombreuses critiques ont été faites à cette théorie, et elle ne semble pas concorder avec les faits observés par nous.

Sous l'influence du Neptal, de nombreux auteurs ont vu la concentration urinaire des chlorures augmenter dans des proportions considérables au cours du Diabète Insipide.

On peut objecter que l'action du Neptal est extrêmement brutale, qu'il exerce un véritable « forcing » sur les reins. Le malade ne se trouve plus alors dans les conditions habituelles de sa maladie. Mais n'est-ce pas la même objection qu'on peut faire à ceux qui ont

étudié « la concentration maxima » du Na Cl sous l'influence de doses considérables d'extrait post-hypophysaire?

Physiologiquement, sous l'influence de cet extrait, l'organisme retient du sel, nous avons vu qu'il en était de même au cours du Diabète Insipide. Cette rétention de sel, indépendante de la maladie, est due uniquement à l'injection de l'extrait post-hypophysaire. Tout comme pour le Neptal, un élément étranger est intervenu, faussant les résultats.

En réalité, il n'est pas possible de se faire une idée exacte sur le pouvoir concentrateur des reins au cours du Diabète Insipide. Rappelons que le malade atteint de Diabète Insipide réagit sensiblement comme l'individu normal au régime déchloruré et aux injections de Neptal, à ceci près que sa soif diminue. Sa concentration urinaire pour les chlorures est faible, mais toujours en rapport avec une diurèse supérieure à la normale.

On sait que les reins de ces malades sont anatomiquement normaux, il semble bien qu'ils le soient fonctionnellement aussi.

Le rôle du rein est important au cours du Diabète Insipide, mais les troubles de son fonctionnement ne sont que le reflet d'un désordre plus général frappant tout l'organisme.

b) *La théorie tissulaire.* — Veil a le premier décrit au Diabète Insipide reno-tissulaire hyper-chlorémi-

que, l'opposant au Diabète Insipide rénal hypochlorémique. Cette distinction ne manquait pas de justesse à ceci près, que les cas décrits par lui sous le nom de Diabète Insipide rénal ne rentrent plus dans le cadre nosologique du Diabète Insipide.

Ce sont des malades chez qui la réduction des boissons fait disparaître tous les symptômes, qui ont une stabilité pondérale remarquable, qui réagissent aux diurétiques et ne réagissent pas à l'extrait post-hypophysaire. Cette affection a été individualisée depuis sous le nom de potomanie. Chez ces malades le Nep-tal n'a pas d'effet antidiurétique, il augmente au contraire leur polyurie et pourrait presque servir de test de diagnostic.

Marcel Labbé et son école ont défendu l'origine tissulaire du Diabète Insipide, désignant le trouble pathogénique sous le nom d'hydrophobie tissulaire. Les tissus seraient incapables de fixer l'eau et tout ce qui diminue la polyurie le fait en améliorant l'hydrophilie des tissus.

Des arguments nombreux tirés de l'étude de la composition du sang et notamment de l'hydrémie, sont en faveur de cette théorie; mais on comprend la difficulté qu'il y a à saisir le mécanisme intime de ce trouble. C'est la fixation de l'eau, entrant dans la composition des cellules et liée à leurs colloïdes, qui est troublée. Or nous sommes incapables de l'étudier directement. On doit donc se contenter des indices fournis par l'étude de l'eau de circulation. Mais le sang

est un milieu dont la composition est remarquablement fixe, et son étude n'est instructive qu'à condition d'être faite avec une technique rigoureuse et à des heures fixes.

C'est dans cet esprit que nous avons étudié les modifications sanguines après l'injection de Neptal. Nous sommes arrivés à la conviction que le Neptal, médicamenteusement spécifiquement rénal, a cependant une action tissulaire non négligeable.

C'est grâce à cette action, diminuant la concentration du Na Cl et mobilisant l'eau au niveau des tissus, qu'il diminue la soif et devient antidiurétique au cours du Diabète Insipide.

Le Diabète Insipide nous apparaît donc comme une perturbation tissulaire d'ordre général, frappant le tissu rénal comme tous les autres tissus, perturbation qui se produit sous l'influence d'une cause centrale hypophyso-tubérienne.

2° Ce trouble tissulaire d'ordre général entraîne-t-il la polyurie ou la soif pathologique comme première conséquence?

a) *Théorie de la polyurie primitive.* — Pour l'école de Marcel Labbé et de Rathery, la polyurie primitive semble être une notion définitivement acquise. L'argument essentiel est le fait, que la restriction temporaire des boissons ne parvient pas à réduire la polyurie. Cliniquement, ces auteurs ont noté l'apparition

de la polyurie avant celle de la soif et M. Rathery ajoute que si on cesse les injections post-hypophysaires, c'est encore la polyurie qui revient la première, avant la soif.

Camus et Roussy, Bourquin ont noté le même fait au cours du Diabète Insipide expérimental du chien. En somme, l'hydrophobie tissulaire provoquerait une polyurie, celle-ci entraîne un épaissement du sang, dont la conséquence serait la sensation de soif et la polydipsie.

b) *La théorie de la soif primitive.* — Elle est soutenue par un grand nombre de cliniciens et d'expérimentateurs.

Arguments cliniques. — Nothnagel a observé un Diabète Insipide post-traumatique; trois heures après l'accident le malade accuse une soif intense, il boit trois litres d'eau, sans avoir uriné jusqu'alors. Cette première observation a été suivie par d'autres analogues : à l'étranger Cushing, Fretscher, Ebstein ; en France, Souques, Alajouanine, Lermoyez, et d'autres auteurs ont vu le même phénomène.

Notre maître Clovis Vincent, au cours d'interventions pour craniopharyngiomes (entre 1929 et 1931) a fait les constatations suivantes :

1° Quand on touche un certain point de la région hypophysaire, le malade se plaint souvent d'une sensation de soif, qui est presque instantanée. Cet « incident » qui était de règle au cours des opérations pra-

tiquées vers 1930, est devenu beaucoup plus rare, sans doute à cause des modifications de la technique opératoire.

2° Un seul malade manifestait dans les mêmes conditions une envie irrésistible d'uriner. Le fait ne s'est jamais reproduit au cours de nombreuses opérations pratiquées depuis.

3° Dans les suites opératoires, il est très fréquent de voir une soif vive survenir. Elle s'accompagne d'une polyurie plus ou moins importante. La soif semble être l'élément dominant, elle réagit à l'extrait post-hypophysaire.

Alajouanine, De Martel, Thurel, Guillaume ont publié une observation qui a la valeur d'une expérience *in vivo*. Leur malade a été opéré d'un adénome chromophile de l'hypophyse. Avant même qu'on ait touché à la tumeur hypophysaire, il accuse une soif tellement intense qu'on est obligé de lui donner à boire plusieurs fois. Le malade a à peine perdu du sang pendant l'opération et cependant toute la journée il a soif. Le lendemain apparaît une polyurie de 6 litres. Ce diabète insipide quasi expérimental a réagi aux injections de post-hypophyse.

Arguments expérimentaux. — Rowtree, Bailey et Bremer, Curtis ont vu la soif précéder la polyurie chez le chien. Camus et Roussy ont constaté le même phénomène, alors que dans d'autres expériences ils ont vu l'inverse se produire. Bellows et Van Wagenen ont

provoqué le diabète insipide chez un chien porteur d'une double fistule œsophagienne. Le chien boit à sa soif, mais l'eau ainsi ingérée s'écoule par l'orifice supérieur de la fistule. Par l'orifice inférieur on lui administra la nourriture et les boissons correspondant à ses besoins habituels. Ils séparent ainsi artificiellement l'élément soif de l'élément urinaire. Le chien ainsi préparé n'a pas de polyurie alors que sa polydipsie reste intense. Ils concluent à l'importance primordiale de la soif.

Comme nous voyons, l'une et l'autre théories sont basées sur des arguments solides. Notre étude sur le Neptal nous permet-elle de prendre parti pour l'une ou pour l'autre conception?

Nous avons constamment vu la disparition de la soif précéder l'effet antidiurétique de notre médicament; ce fait a été noté par tous les auteurs qui ont étudié le Neptal au cours du Diabète Insipide.

L'étude de l'hydrémie dans plusieurs cas de Diabète Insipide ne nous a jamais montré de concentration du sang, qui, secondaire à la polyurie, pourrait expliquer la soif. Après injection de Neptal on note bien une élévation de l'hydrémie surtout globulaire, mais celle-ci n'est que passagère. Pendant la phase olygurique, le sang a déjà retrouvé son équilibre antérieur. D'ailleurs cette dilution passagère du sang n'est pas secondaire à la réduction de la diurèse, au contraire elle la précède. Il en est de même de la décharge chlorurée.

La réduction de la diurèse ne commence que 3-4 heures après l'injection, alors que la diminution de la soif est un phénomène presque immédiat.

A la lumière de nos recherches sur le Neptal nous croyons pouvoir affirmer qu'une série de phénomènes : décharge chlorurée, hydratation des tissus, aboutissent à la diminution de la soif, celle-ci entraînant la diminution de la polyurie.

Il est bon de souligner la complexité du phénomène biologique qu'est la soif. On ne saurait l'envisager comme simplement une sensation locale de sécheresse des muqueuses de la bouche et du pharynx due à l'absence de la sécrétion salivaire (Cannon). Elle doit être considérée comme un mécanisme régulateur de la pression osmotique du milieu intérieur (Gley). La pression osmotique du milieu intérieur, elle-même, est sous la dépendance de l'équilibre hydro-salin des tissus.

Au cours du Diabète Insipide, la soif traduit un trouble profond de cet équilibre. Le Neptal agit avant tout sur le *composant salin* de ce trouble et son action est moins complète que celle de l'extrait post-hypophysaire, qui tend à rétablir *l'équilibre hydro-salin physiologique*.

CONCLUSIONS

1° Chez l'individu sain, le Neptal provoque un effet diurétique dû à son action directe sur le parenchyme rénal et plus accessoirement à son action tissulaire générale.

2° Au cours du Diabète Insipide, le Neptal réduit la diurèse. Il agit en deux phases : 1° phase polyurique dans les heures qui suivent l'injection, pendant laquelle le malade se comporte comme le sujet sain; 2° phase olygurique durant 48 heures en moyenne, caractérisée essentiellement par la diminution de la sensation de soif. Le malade urine moins parce qu'il boit moins. La diminution de la soif est due avant tout à l'action tissulaire du Neptal, plus prononcée chez ces malades à tissus pathologiques que chez les sujets sains.

Les modifications sanguines témoignant de l'action tissulaire du Neptal sont les mêmes chez les sujets sains et au cours du Diabète Insipide, mais elles sont plus amples chez le malade.

3° Pour étudier les modifications urinaires et sanguines, il faut avoir recours à une technique rigoureuse, régler l'ingestion des boissons selon un plan établi et faire les examens de laboratoire d'heure en heure. Les examens doivent porter sur : le débit urinaire, sur l'élimination des chlorures et autres substances urinaires, sur la chlorémie et l'hydrémie globulaire et plasmatique.

4° Le régime déchloruré a une grande analogie d'action avec le Neptal. La différence réside surtout dans la rapidité de cette action. En quelques heures le Neptal produit les modifications biologiques auxquelles le régime déchloruré aboutit en 2-3 jours.

5° Le mode d'action de l'extrait post-hypophysaire est très différent de celui du Neptal. L'extrait post-hypophysaire a une action hormonale spécifique, qui corrige tous les symptômes de la maladie. Sous son effet l'organisme tend à se rapprocher de l'état physiologique.

Le Neptal fait surtout disparaître la soif en appauvrissant l'organisme en chlorures et, dans une plus faible mesure, en améliorant l'hydrophilie tissulaire. Malgré tout, sous son effet l'organisme continue à perdre de l'eau et une certaine polyurie persiste.

6° A la lumière de nos recherches sur le Neptal, le Diabète Insipide apparaît comme une maladie générale des tissus, qui sont incapables d'utiliser efficacement l'eau. Cette perturbation tissulaire provoque

une soif pathologique, la polydipsie et la polyurie sont des effets secondaires étroitement liés à cette cause. Les reins, frappés comme tous les tissus et chargés d'éliminer le superflu d'eau qui traverse l'organisme, jouent un rôle primordial, mais on ne saurait leur attribuer le rôle de *primum movens* dans la production du Diabète Insipide.

Vu : Le Président de la thèse,
C. VINCENT.

Vu : Le Doyen,
Baudouin.

Vu et permis d'imprimer :
Le Directeur de l'École Normale Supérieure,
Chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris,
Carcopino.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages didactiques :

ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE. — T.

— Endocrinologie : D. I.

PRATIQUE MEDICO-CHIRURGICALE. — Chap. D. I.

Diurétiques mercuriels.

GLEY. — Traité de Physiologie, 1934.

CASTAIGNE. — *Jour. Méd. Franc.*, janvier-juillet-septembre 1936.

ACHARD, LOEPER. — Le Système lacrimaire.

Diabète Insipide et Diurétiques mercuriels.

BAUER et ASCHNER. — *Z. Bl. f. Inn. Med.*, 1921, p. 682.

BUA. — *Arch. Sc. Méd.*, 1933, N° 7, t. 57.

— *Klin. Wochenschr.*, 29 juin 1935.

DECOURT, FISCHER et GUILLAUMIN. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 30, 6 novembre 1936.

- D'ANTONA. — *Minerva Medica*, 6 octobre 1931.
KITZENBERG et KAUFTHEIL. — *Wien. Klin. Woch.*,
18 novembre 1926.
LANDAU et WAJSZMAN. — *Rev. Belge de Sc. Méd.*,
avril 1934. T. 6, p. 273.
SCHNUR. — *Wieu. arch. f. Jun. Med.*, 1923, p. 175.

Diurétiques mercuriels. — Action physiologique.

- BERETRENDON et REDIMEVSKY. — *Pensa. Med. Arg.*
19 décembre 1934.
BOUYOUCOS. — *Presse Méd.*, 9 février 1935.
BRYAN, EVANS, etc. — *Arch. of Internat. Med.*, mai
1935.
BUA et ASINELLI. — *Arch. per la Sc. Med.*, mars
1935, t. 59.
CHABANNIER. — *Urol. Med. et Chir.*, octobre 1929.
CHABANNIER, LEBERT et LUMIERE. — *Soc. Franc.*
Urol., février 1928.
DECOURT, FISCHER et GUILLEMIN. — *Soc. Méd.*
des Hôp. de Paris, 20 novembre 1936, N° 32.
DECOURT, GUILLAUMIN et SAPIN. — *Soc. de Biol.*,
24 octobre 1936.
ENGEL et EPSTEIN. — *Ergebn. Inn. Med. U. Kind.*,
1931, t. 40.
GOVAERTS. — *Soc. belge de Biol.*, 30 juin 1928.
— *Soc. de Biol.*, . . 1928, t. II, p. 647.
— *Arch. Inter. de Pharm. et de Thérapie*, 1930,
t. 36, I. P. 99.

HATIEGANU, GAVRILA et BORBIL. — *Soc. Biol.*,
14 décembre 1928.

MARX, STORCH et GRAZIA. — *Arch. p. Exp. Path.
et Pharm.*, 5 juin 1933.

PAVEL, RAMUNESCU, etc. — *Spitalul*, mars 1936.

SAXL et HEILIG. — *Wien. Klin. Woch.*, 1920, N° 43.

SCHMIDL. — *Thèse de Paris*, 1928.

Diabète Insipide. — Effets antidiurétiques. — Physiopathologie.

Une bibliographie très complète jusqu'en 1931 se trouve dans une monographie de M. le Docteur G. DREYFUS : D. I. (Doin, 1931.)

Publications se rapportant directement à notre sujet depuis 1931.

ALAJOUANINE, DE MARTEL, THUREL et GUILLAUME. — *Revue de Neurol. de Paris*, 11 janvier 1934.

ATABEK (de Moscou). — *Rev. Franc. d'Endocr.*, août 1937.

BELLOWS and VAN WAGENEN. — *Journ. of Nerv. and ment. Dis.*, octobre 1938, t. 88, p. 417.

BOULIN et DREYFUS. — *La Médecine*, juillet 1933, t. 14, p. 438.

CROIZAT, GUYOT, etc. — *Journ. de Méd., Lyon*, 30 janvier 1938.

- DECOURT, MEYER et GUILLAUMIN. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 15 mars 1935, N° 10.
- DECOURT, MEYER, AUDRY, LE PARC et LESOURD. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 14 déc. 1934, N° 34.
- DECOURT, GUILLAUMIN, J. BERNARD. — *Ann. d'Endocr.*, 1^{er} mars 1939.
- DECOURT et GUILLAUMIN. — *Soc. de Biol.*, 7 nov. 1936.
- DEBRE, J. MARIE, J. BERNARD, NACHMANSSOHN. — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 6 juin 1936.
- DE GOWIN. — *Ann. J. M. Sc.*, décembre 1935, t. 190, p. 747.
- DOMINI CAPORELLI. — *Minerva Méd.*, 17 juin 1937, t. I, p. 637.
- DREYFUS (G.). — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, déc. 1934, t. 50, p. 2735.
- HEIMBECKER et WHITE. — *Ann. Surg.*, déc. 1939, t. 110, p. 1037.
- MONASTERIO et LUCARELLI. — *Clin. Méd. Ital.*, avril 1938, t. 39, p. 239.
- SMITH et MAC KAY. — *Proc. Soc. Expr. Biol. and Med.*, mars 1936, t. 34, p. 116.
- SWANN. — *Endocrinol.*, août 1939, t. 35, p. 288.
- VINCENT (Cl.), DAVID (M.), PUECH (P.). — *Revue neurologique*, 3 mars 1930.
- VINCENT (Cl.), DAVID (M.), PUECH (P.). — 7^e Congrès des Pédiatres de Langue Française, 5, 6, 7 octobre 1931.

